



VNIVERSIDAD
DE SALAMANCA

USOS DEL DUPILUMAB MÁS ALLÁ DEL ASMA Y DE LA DERMATITIS ATÓPICA

Uses of dupilumab beyond asthma and atopic dermatitis

Fco. Javier Derteano Ortiz de Artiñano

TUTORES

María Asunción García Sánchez

Miguel Estravís Sastre

FACULTAD DE MEDICINA

GRADO EN MEDICINA

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

JULIO 2021



ÍNDICE

◆ RESUMEN.....	3
◆ INTRODUCCIÓN.....	5
◆ JUSTIFICACIÓN.....	7
◆ OBJETIVOS.....	8
◆ MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
◆ RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	11
○ Otorrinolaringología	16
○ Aparato digestivo.....	20
○ Dermatología.....	22
○ Hematología.....	33
○ Neumología.....	34
○ Miscelánea.....	35
◆ CONCLUSIONES.....	37
◆ BIBLIOGRAFÍA.....	39
◆ ANEXO.....	47



RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los fármacos biológicos han supuesto un antes y un después tanto en el tratamiento como en la prevención de muchas patologías donde las terapias convencionales eran insuficientes para un buen control de la enfermedad. Existen tres tipos de medicamentos biológicos: proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales o policlonales y proteínas de fusión. El dupilumab es un anticuerpo monoclonal que actúa sobre el receptor de la interleucina 4, inhibiendo mecanismos fundamentales en las enfermedades inflamatorias de las células T helper tipo 2. En esta revisión, se recogen todos los usos del dupilumab, documentados hasta la fecha, más allá del asma y de la dermatitis atópica.

OBJETIVO: Conocer y analizar las respuestas del tratamiento con dupilumab tanto en enfermedades indicadas como enfermedades fuera de indicación.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se ha realizado una búsqueda sistemática en el motor PubMed que corresponde a la base de datos Medline. Se incluyeron artículos comprendidos entre 1 de enero de 2006 y 13 abril de 2021 relacionados con el tratamiento con dupilumab.

RESULTADOS: En la primera búsqueda bibliográfica se obtuvieron 191 resultados. Se descartaron 13 artículos por idioma. Se recopilaron todas las patologías donde el dupilumab aparecía como tratamiento y se realizó una búsqueda para cada una de ellas. En total se han incluido un total de 64 artículos.

CONCLUSIÓN: La prescripción de dupilumab se inicia cuando los tratamientos convencionales han fracasado o no se han obtenido los resultados esperados. Los resultados del tratamiento con dupilumab son prometedores, pero es necesario realizar estudios más amplios, duraderos y estandarizados para comprobar los beneficios potenciales del dupilumab.

Palabras clave: dupilumab, off-label, treatment, otorhinolaryngology, digestive system, dermatology, pneumology, hematology.



INTRODUCCIÓN

El dupilumab es un fármaco biológico (FB), estos medicamentos poseen una estructura muy compleja, son de gran tamaño y en cuya fabricación se emplean organismos vivos. Más concretamente, el dupilumab es un anticuerpo monoclonal (AcM): anticuerpos similares a los que produce nuestro sistema inmunitario, aunque están diseñados para que actúen de forma específica sobre dianas determinadas (1).

La diana del dupilumab es el receptor de la interleucina 4 (IL-4R), fundamental para la diferenciación de las células T helper tipo 2 (TH2) (2). Hay 2 tipos de receptores de IL-4: el receptor de tipo 1, que se compone de la cadena de IL-4 (IL-4R α) y una cadena de γ (γ C); y el receptor de tipo 2, que se compone de IL-4R α y cadena α 1 del receptor de IL-13 (IL-13R α 1). Estos receptores están presentes en la superficie de un gran número de células implicadas en la fisiopatología de la respuesta alérgica TH2 (3) (Figura 1). La evidencia de la investigación respalda el modelo por el cual la unión de dupilumab a los receptores de IL-4 inhibe su activación por IL-4 e IL-13, bloqueando así las vías de señalización involucradas en el desarrollo y progresión de respuestas alérgicas. En resumen, el dupilumab puede dirigirse a la inhibición de mecanismos fundamentales en las enfermedades inflamatorias de las células TH2.

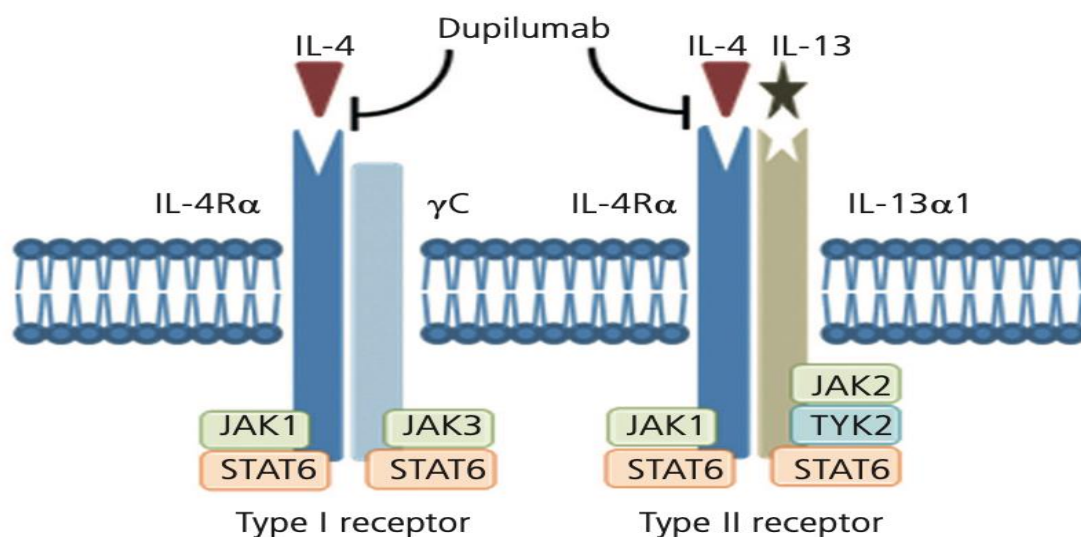


Figura 1. Sastre y Dávila (3). Mecanismo de acción de dupilumab. Dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano contra IL-4R α que inhibe la señalización de IL-4 / IL-13 y se dirige a los receptores de tipo I (IL-4R α / γ C) y tipo II (IL-4R α / IL-13R α 1). La señalización descendente de estos receptores, que está mediada principalmente por STAT6 fosforilado, activa la expresión de numerosos genes relacionados con TH2, incluidos los asociados con el cambio de clase de IgE.

Estas interleucinas juegan un papel clave en la aparición de los signos y síntomas de la dermatitis atópica (DA), el asma, y la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN). El uso del dupilumab como tratamiento de estas enfermedades fue aprobado por Food and Drug Administration (FDA) en 2017, 2018 y 2019 respectivamente.

En cuanto a los efectos adversos al tratamiento con dupilumab descritos en la ficha técnica del fármaco (4) destacamos: hipersensibilidad, donde se incluye tanto reacciones anafilácticas como reacciones en el lugar de inyección (edema, eritema, dolor y prurito); acontecimientos relacionados con la conjuntivitis y queratitis; eccema herpético; eosinofilia. Asimismo, otros autores refieren otros posibles efectos adversos: psoriasis (5-7), neumonía eosinofílica (8), alopecia (9,10).

JUSTIFICACIÓN

Los fármacos biológicos son el presente y el futuro para el tratamiento y prevención de centenares de enfermedades. Gracias al gran avance de la biotecnología y técnicas de ingeniería genética en las últimas décadas, la fabricación de este tipo de fármacos se ha visto elevado, conllevando el aumento del uso en la práctica clínica.

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre el uso del dupilumab como tratamiento más allá de las principales indicaciones aprobadas (DA y asma). Se ha revisado tanto el último tratamiento aprobado por las autoridades sanitarias, como los utilizados fuera de indicación, para obtener una perspectiva sobre el potencial uso del dupilumab.

OBJETIVOS

1. Conocer las enfermedades aprobadas, para el uso del dupilumab como tratamiento, exceptuando asma y DA.
2. Conocer las enfermedades en las que el uso del dupilumab se usa fuera de indicación.
3. Analizar las respuestas del tratamiento con dupilumab tanto para enfermedades indicadas como para enfermedades fuera de indicación.
4. Analizar la seguridad de dupilumab en pacientes diagnosticados por infección SARS-Cov-2

MATERIALES Y MÉTODOS.

Para la realización de la revisión bibliográfica presentada se realizó una búsqueda sistemática en el motor PubMed que corresponde a la base de datos Medline.

Se tomaron como artículos válidos los que cumplían los siguientes criterios de inclusión: artículos comprendidos entre 1 de enero de 2006 y 13 abril de 2021, relacionados con el tratamiento con dupilumab. En cambio, los criterios de exclusión han sido: artículos que no cumplían con los objetivos, no comprendidos entre las fechas mencionadas, no escritos en inglés o español, artículos duplicados y artículos a los que no se han podido acceder.

Se realizó una primera búsqueda utilizando como palabras clave: “*dupilumab*”, “*eczema*”, “*atopic dermatitis*” y “*asthma*” combinadas con el operador booleano “*NOT*”.

Para las siguientes búsquedas, se tomó la anterior como palabras comunes a todas ellas, añadiendo las siguientes combinadas con el operador booleano “*AND*”: “*sclerosis*”, “*rhinosinusitis*”, “*eosinophilic esophagitis*”, “*food allergy*”, “*cutaneous lymphoma*”, “*Sezary*”, “*aspergillosis*”, “*pneumonia*”, “*coccidioidomycosis*”, “*pemphigoid*”, “*alopecia*”, “*prurigo*”, “*Netherton*”, “*urticaria*”, “*keloid*”, “*actinic dermatitis*”, “*allergic dermatitis*”, “*papuloerythroderma*”, “*erythema*”, “*granuloma*”, “*pruritus*”, “*amyloidosis*”.

Se realizaron un total de 24 búsquedas.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la primera búsqueda bibliográfica se utilizaron los términos “*dupilumab*” NOT “*eczema*” NOT “*atopic dermatitis*” NOT “*asthma*” entre el 1 de enero de 2006 y el 13 abril de 2021 se obtuvieron 191 resultados. Se descartaron 13 artículos por idioma. Se recopilaron todas las patologías donde el dupilumab aparecía como tratamiento y se realizó una búsqueda para cada una de ellas. En total se incluyeron un total de 47 artículos obtenidos de la búsqueda bibliográfica, aún así, en la lectura de éstos, se encontraron 17 artículos, mencionados por los autores en sus estudios, que cumplían con los criterios y objetivos de este trabajo. Por lo tanto, se han incluido un total de 64 artículos. En la tabla 1 y figura 2 se recopilan las búsquedas por patología:

Tabla 1. Datos de la búsqueda bibliográfica

	Patología	Términos de búsqueda	N	N Incl	Tipo de artículo	N año
ORL	RSCcP	dupilumab NOT asthma NOT eczema NOT atopic dermatitis AND rhinosinusitis	23	1 5 2	Rev sist E.C. Casos	+3
DIGEST	Esofagitis eosinofílica	dupilumab NOT asthma NOT eczema NOT atopic dermatitis AND eosinophilic esophagitis;	7	1	E.C.	+1
	Alergia alimentaria	dupilumab NOT asthma NOT eczema NOT atopic dermatitis AND food allergy	10	1	Caso	
DERMA	Prurigo nodular	dupilumab NOT asthma NOT eczema NOT atopic dermatitis AND prurigo	14	5 1 1	Casos Cohorte Rev sist	+3
	Prurito	dupilumab NOT asthma NOT eczema NOT atopic dermatitis AND prurito	15	3 1	Casos Serie de casos	+1
	DAC	dupilumab NOT asthma NOT eczema NOT atopic dermatitis AND allergic dermatitis	18	3	Casos	
	DACc	dupilumab NOT asthma NOT eczema NOT atopic dermatitis AND actinic dermatitis	18	1	Casos	

Continuación tabla 1

	Patología	Términos de búsqueda	N	N Incl	Tipo de artículo	N año
DERMA	Amiloidosis liquenoide	dupilumab NOT asthma NOT eczema NOT atopic dermatitis AND amyloidosis	1	1	Caso	
	Granuloma anular	dupilumab NOT asthma NOT eczema NOT atopic dermatitis AND granuloma	1	1	Caso	
	Eritema anular eosinofílico	dupilumab NOT asthma NOT eczema NOT atopic dermatitis AND erythema	7	2	Casos	
	Síndrome de Netherton	dupilumab NOT asthma NOT eczema NOT atopic dermatitis AND Netherton	2	1	Caso Serie de casos	+2
	Alopecia	dupilumab NOT asthma NOT eczema NOT atopic dermatitis AND alopecia	8	2	Casos	+3
	Penfigoide ampolloso	dupilumab NOT asthma NOT eczema NOT atopic dermatitis AND pemphigoid	7	1	Caso Serie de casos	
	Penfigoide B-P	dupilumab NOT asthma NOT eczema NOT atopic dermatitis AND pemphigoid	7	1	Caso	
	Queloides	dupilumab NOT asthma NOT eczema NOT atopic dermatitis AND keloid	2	1	Caso	
	Urticaria	dupilumab NOT asthma NOT eczema NOT atopic dermatitis AND urticaria	6	1	Serie de casos	+1
	PE de Ofuji	dupilumab NOT asthma NOT eczema NOT atopic dermatitis AND Ofuji	2	2	Casos	

Continuación tabla 1

	Patología	Términos de búsqueda	N	N Incl	Tipo de artículo	N año
HEM	Linfoma T cutáneo	dupilumab NOT asthma NOT eczema NOT atopic dermatitis AND lymphoma	5	2	Casos	+3
	Síndrome de Sézary	dupilumab NOT asthma NOT eczema NOT atopic dermatitis AND Sezary	2	1	Casos	
NEUM	ABPA	dupilumab NOT asthma NOT eczema NOT atopic dermatitis AND aspergillus	2	1	Serie de casos	
	Neumonía	dupilumab NOT asthma NOT eczema NOT atopic dermatitis AND pneumonia	3	1	Caso	
	CMD	dupilumab NOT asthma NOT eczema NOT atopic dermatitis AND coccidioidomycosis	1	1	Caso	

N: Número de artículos encontrados; N Incl: Número de artículos incluidos; N año: Artículos añadidos por menciones de los autores; Ref: Referencia bibliográfica; ORL: Otorrinolaringología; DIGES: Digestivo; HEM: Hematología; NEUM: Neumología; RSCcP: Rinosinusitis crónica con pólipos nasales; DAC: Dermatitis alérgica de contacto; DAcC: Dermatitis actínica crónica; Penfigoide B-P: Penfigoide Brunsting-Perry; PE de Ofuji: Papuloeritrodermia de Ofuji; ABPA: Aspergilosis broncopulmonar alérgica; CMD: coccidioidomycosis diseminada; Rev sist: Revisión sistemática; E.C.: Ensayo clínico.

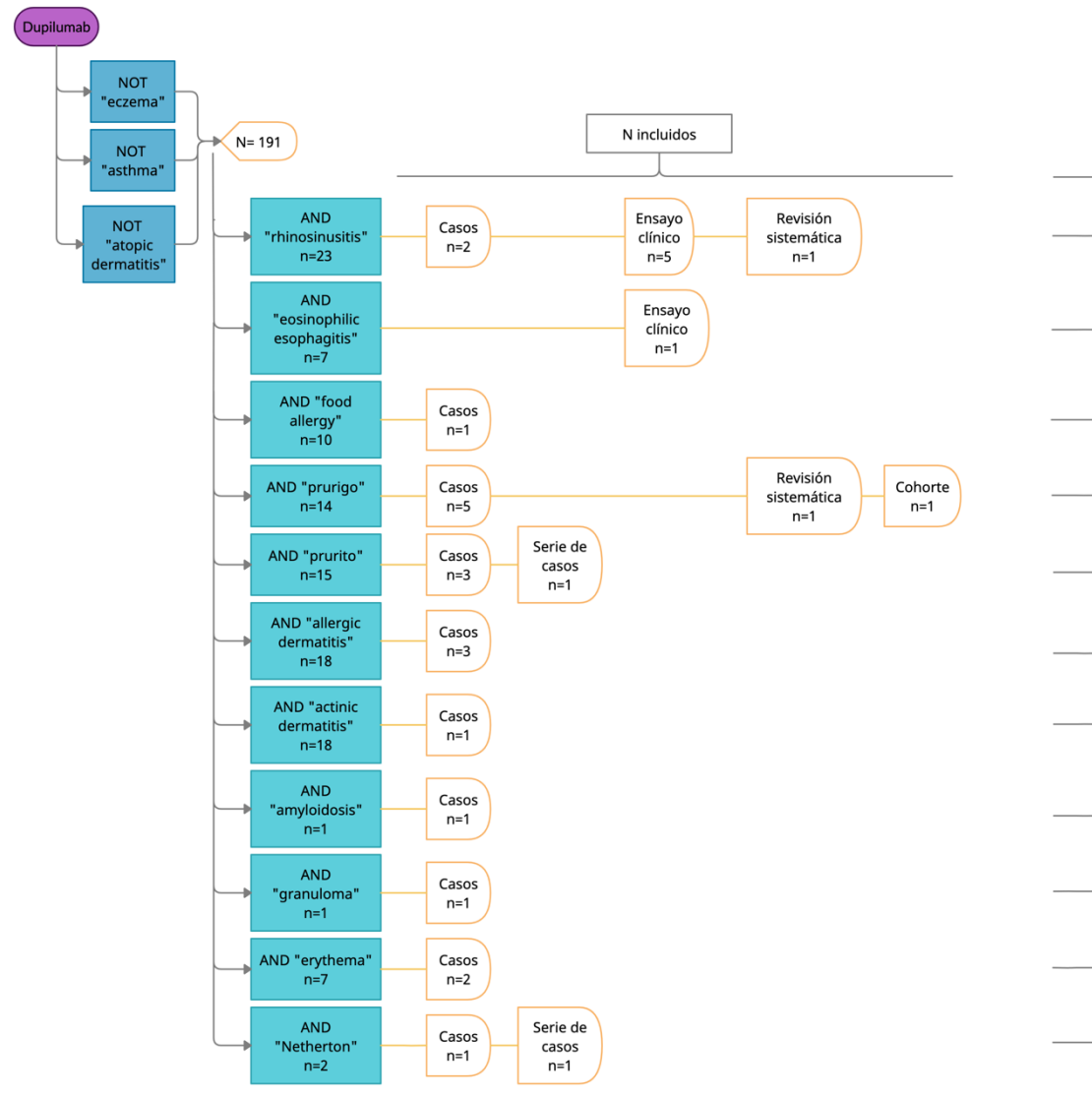
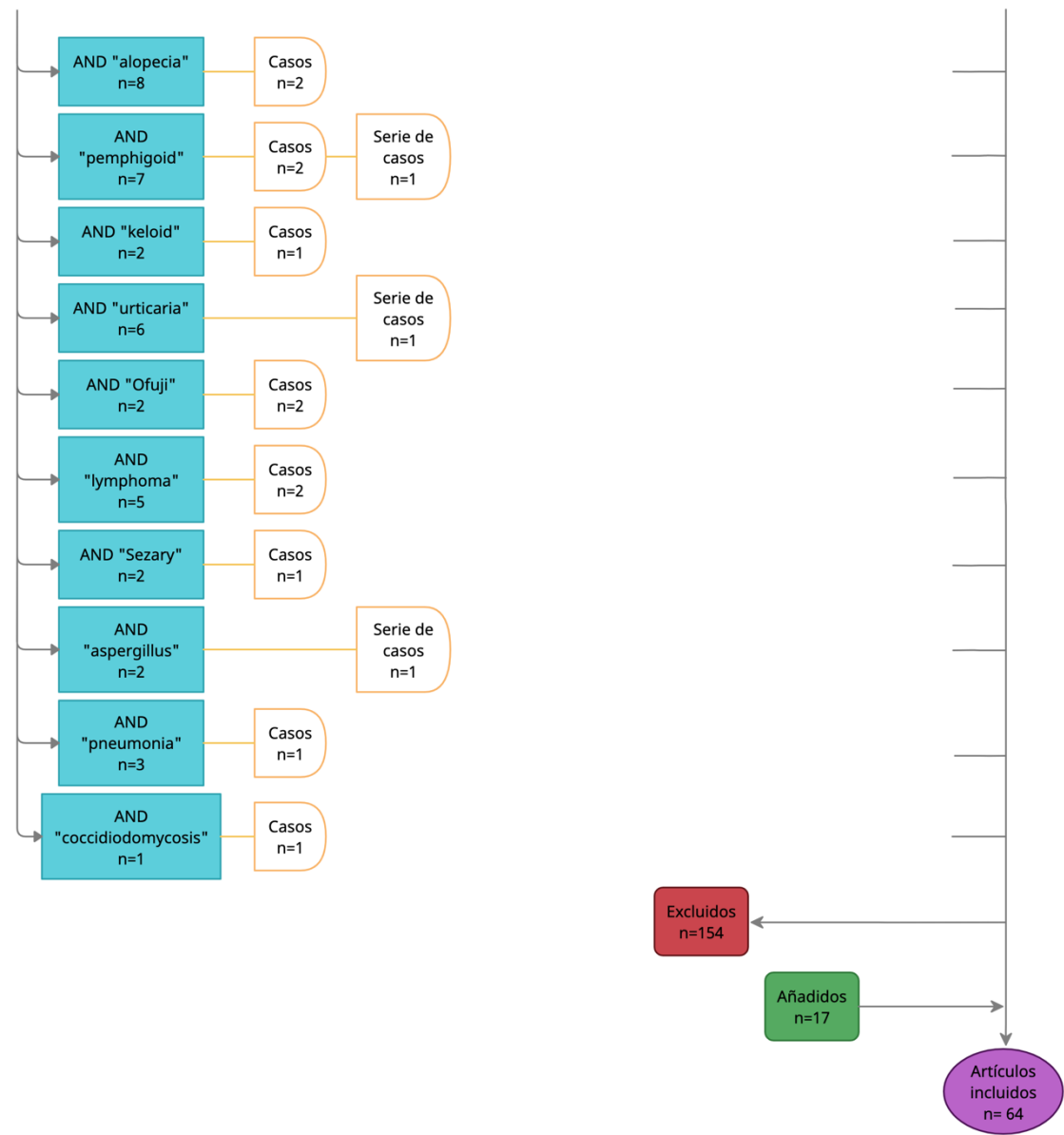


Figura 2. Diagrama de flujo de las búsquedas realizadas.

Continuación de la figura 2



En las enfermedades que se van a desarrollar a continuación, el uso del dupilumab fue motivado ante el fracaso o la aparición de efectos adversos de los tratamientos convencionales. Además, en los tratamientos fuera de indicación se obtuvo el consentimiento del paciente y la aprobación de los comités pertinentes.

OTORRINOLARINGOLOGÍA

En 2019 el dupilumab fue aprobado por la FDA y la EMA para la rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) grave, no controlada con corticoides sistémicos y/o cirugía recidivante (11). De esta forma, el dupilumab se convirtió en el primer tratamiento biológico para RSCcPN disponible (12) usándose como tratamiento de mantenimiento de la RSCcPN en adultos cuya enfermedad no se controla con su medicación actual, a dosis recomendadas de 300 mg seguida de 300 mg cada dos semanas por inyección subcutánea. Junto con la DA y el asma, serían tres las indicaciones aprobadas para el uso del dupilumab como tratamiento.

Hasta la fecha, se han llevado a cabo tres ensayos clínicos (Anexo I) NCT01920893 (13), SINUS-24 (NTC02912468) y SINUS-52 (NTC02898454) (17) que han demostrado que el dupilumab mejora las medidas objetivas de carga de enfermedad, las medidas subjetivas de la gravedad de los síntomas y las medidas de biomarcadores de la actividad inflamatoria.

Bachert et al (13) publicaron en 2016 el primer ensayo clínico (NCT01920893) en el que se evalúa la eficacia del dupilumab en pacientes con RSCcPN. Siguieron a sesenta sujetos en Estados Unidos y Europa.

El equipo refirió que el dupilumab mejoró significativamente la puntuación de pólipos nasales (PPN), la congestión u obstrucción nasal informadas por el paciente, la puntuación Lund-Mackay (LMK), la puntuación Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22) y la puntuación University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) frente al grupo placebo (Tabla 2).

Si bien el período de examen fue relativamente corto (16 semanas), los resultados destacaron un papel potencial de dupilumab como terapia combinada con el tratamiento estándar, spray nasal de furoato de mometasona (ENFM) (14).

Posteriormente, Barchet et al (15), ampliaron los hallazgos de este estudio concluyendo que la adición de dupilumab al tratamiento estándar mejoraba la calidad de vida relacionada con la salud, aumentaba la productividad y reducía el absentismo. Asimismo, los investigadores reevaluaron la opacificación de los senos nasales mediante la puntuación estándar de Lund-Mackay modificada por Zinreich. (zLMK) (16), demostrando que el dupilumab tiene una eficacia similar con zLMK, con pequeñas diferencias evaluando con LMK.

En 2019, Bachert et al (17) recoge dos ensayos diferentes, “SINUS-24” y “SINUS-52”. En el ensayo bautizado “SINUS 24”, los sujetos fueron aleatorizados en dos grupos: un grupo de estudio y un grupo de control (Anexo 1). Cabe destacar que un 5% de los pacientes no terminó el estudio.

Los investigadores concluyeron que el grupo en tratamiento con dupilumab mejoró frente al grupo control en: la PPN, en puntuaciones de congestión nasal, la puntuación LMK, SNOT-22 y la puntuación UPSIT (tabla 2).

En cuanto al ensayo “SINUS 52”, los pacientes fueron aleatorizados en tres grupos (Anexo 1). En este ensayo, un 11% de los inscritos no terminaron el estudio.

A las 24 semanas de tratamiento, el dupilumab cada dos semanas demostró una mejoría en PPN, la congestión nasal, la puntuación LMK, puntuación SNOT-22, y puntuación UPSIT en comparación con placebo. Estas mejoras fueron más pronunciadas a las 52 semanas (tabla 2).

Además, después de 24 semanas, los sujetos que recibieron dupilumab en la dosis quincenal mostraron mejores puntuaciones LMK y PPN que los sujetos que recibieron dupilumab en intervalos de cuatro semanas (-0.53 vs -0.31 y -1.37 vs -0.62 respectivamente) (14).

Tabla 2. Variables clínicas primarias y secundarias de los estudios NCT01920893, SINUS 24 y SINUS 52

	NCT01920893	SINUS 24	SINUS 52
	Diferencia absoluta vs placebo LSM (95% IC)	Diferencia absoluta vs placebo LSM (95% IC)	Diferencia absoluta vs placebo LSM (95% IC)
Variables primarias en la semana 16			
PPN	-1.6 (-2.4 a -0.7)		
Variables secundarias en la semana 16			
Obstrucción y congestión nasal	-0.7 (-1.1 a -0.3)		
LMK	-8.8 (-11.1 a -6.6)		
SNOT 22	-18.1 (-25.6 a -10.6)		
UPSIT	14.8 (10.9 a 18.7)		
Variables primarias en la semana 24			
PPN		-2.06 (-2.43 a 1.69)	-1.80 (-2.10 a -1.51)
Obstrucción y congestión nasal		0.89 (-1.07 a -0.71)	-0.87 (-1.03 a -0.71)
Variables secundarias en la semana 24			
LMK		-7.44 (-8.35 a -6.53)	-5.13 (-5.80 a -4.46)
SNOT 22		-21.12 (-25.17 a 17.06)	-17.36 (-20.87 a -13.85)
UPSIT		10.56 (8.79 a 12.34)	10.52 (8.98 a 12.07)
Variables secundarias en la semana 52			
PPN			-2.40 (-2.77 a -2.02)
Obstrucción y congestión nasal			-0.98 (-1.17 a -0.79)
SNOT 22			-20.96 (-25.03 a -16.89)
<p>PPN, puntuación en pólipos nasales; LMK, Lund-Mackay CT score; SNOT 22, Sino-Nasal Outcome Test 22; UPSIT, University of Pennsylvania Smell Identification Test.</p> <p>PPN mide cambios endoscópicos de los pólipos nasales (escala de 0-8, puntuaciones más altas indican peor estado)</p> <p>Obstrucción y congestión nasal (escala 0-3; 0 = sin síntomas, 1 = síntomas leves, 2 = síntomas moderados y 3 = síntomas graves)</p> <p>LMK mide la opacificación de los senos para nasales en TC (escala de 0-24, puntuaciones más altas indican peor estado)</p> <p>SNOT 22 mide calidad de vida (escala de 0-40, puntuaciones más altas indican peor estado)</p> <p>UPSIT mide pérdida de olfato (escala de 0-40, puntuaciones más altas indican mejor estado)</p>			

Pese a los buenos datos de mejora de la enfermedad, los efectos del tratamiento disminuyeron después de la interrupción de dupilumab en la semana 24, lo que plantea la cuestión de cuál es la duración óptima del tratamiento.

La mejoría de los efectos del tratamiento hasta la semana 52 subraya la necesidad de una supresión continua de la inflamación tipo 2 para el control sostenido de la enfermedad. Aún así, los efectos máximos no se alcanzaron en la semana 52, por lo que no está claro cuál podría ser el efecto completo del tratamiento con dupilumab después de las 52 semanas.

En este ensayo tampoco se evaluó la eficacia del dupilumab como monoterapia sin tratamiento de fondo con ENFM.

En un análisis post-hoc del estudio “SINUS-52”, Fujieda et al (18), concluyeron que el dupilumab proporcionó mejoras rápidas y clínicamente significativas para los pacientes con RSCcPN en Japón. Realizaron el estudio por la hipótesis de que la rinosinusitis crónica no eosinofílica causada por inflamación T1 y T3 (neutrofílica) en poblaciones asiáticas es predominante frente a las occidentales, donde prepondera la mediada principalmente por T2 (eosinofílica).

Trimarchi et al. (19) reportaron en 2021, el primer caso de RSCcPN tratado con dupilumab fuera de un ensayo clínico: un hombre de 65 años fue tratado con una dosis de 300 mg de dupilumab subcutáneo cada dos semanas durante 26 semanas. En este caso, se observó una mejoría tanto en los hallazgos de la endoscopia nasal como en la puntuación SNOT-22 (de 45 al inicio a 3 al final de tratamiento) y UPSIT (de 9 a 25).

El tratamiento con dupilumab también resultó en reducciones sustanciales en la necesidad de corticoesteroides sistémicos y cirugía (17,20), independientemente del historial de cirugía previa (21), ofreciendo un tratamiento eficaz para pacientes con RSCcPN grave que de otra manera tienen pocas opciones terapéuticas.

Sin embargo, debido al alto coste de este tratamiento que, aún siendo eficaz, no modifica la enfermedad, la utilidad terapéutica del dupilumab necesita ser evaluada y comparada con los regímenes de tratamiento actuales. Estos consideran el gasto de la cirugía y los medicamentos, los efectos adversos de los esteroides orales, y los costes directos e indirectos del paciente (22). Asimismo, también serían útiles ensayos para evaluar qué

pacientes se benefician más del tratamiento con biológicos y en qué pacientes el tratamiento es coste-efectivo (23)

Förster-Ruhrmann et al (24) presentaron la primera evidencia que respalda la opinión de que los pacientes infectados por SARS-CoV-1 con RSCcPN grave, pueden continuar siendo tratados con dupilumab, ya que la interrupción del tratamiento puede desencadenar en un deterioro de la rinosinusitis, y esto, tener un impacto negativo en el curso de la infección.

APARATO DIGESTIVO

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

La esofagitis eosinofílica (EEo) es una enfermedad inmunológica, crónica, impulsada por alérgenos alimentarios (25) que cursa con disfagia, impactación alimentaria, fibrosis, inflamación esofágica, traquealización e incluso estenosis esofágica (26). Está mediada por la respuesta de las células T helper 2 (Th2) que conducen a la producción de citoquinas IL4, IL5 y IL13 (26).

El Dupilumab recibió el estatus de fármaco huérfano para el tratamiento de la EEo (3). Se llama «huérfano» porque la industria farmacéutica tiene poco interés por fabricar y comercializar medicamentos destinados a un número reducido de pacientes. Aún así, es necesario un avance en el tratamiento de la EEo debido a la frecuente recurrencia de los síntomas tras la interrupción del tratamiento existente (inhibidores de la bomba de protones, corticoesteroides tópicos deglutidos y restricciones de la dieta) (26,27).

Hirano et al (28) publicaron en el año 2020 el ensayo clínico (NCT02379052) (Anexo 1) donde evalúan la eficacia del dupilumab para 47 pacientes adultos con EEo activa de moderada a grave. Los investigadores evaluaron la puntuación de los resultados informados por el paciente (PRO) del Straumann dysphagia instrument (SDI) evaluándola hasta la semana 10 por problemas técnicos. El resto características histológicas, endoscópicas, la distensibilidad esofágica y la seguridad se evaluaron hasta la semana 12. Concluyeron que dupilumab redujo la disfagia y mejoró todas las características mencionadas en comparación con el placebo (Tabla 3) y, en general, fue bien tolerado.

Tabla 3. Resultados del ensayo NCT02379052

Cambio dupilumab vs placebo		p valor
LSM (95% IC)		
Variable primaria		
SDI-PRO s.10	-1.7 (-3.2 a -0.2)	.0304
Variables secundarias		
Eos/HPF s.12	-86.8 (-113.2 a -60.5)	< .0001
EoE-EREFS s.12	-1.6 (-2.5 a -0.7)	.0006
EoE-HSS (%)	-68.3 (-86.2 a -50.3)	< .0001
Distensibilidad (mm) s.12	2.9 (1.7 a 4.2)	< .0001
EEsAI PRO s.10	-13.9 (-28.5 a 0.8)	.0635
EoE-QOL-A (PT) s. 12	0.3 (-0.1 a 0.7)	.0910
<p>SDI, Straumann Dysphagia Instrument; PRO, resultados informados por pacientes; EoS/HPF, eosinophils per high-power field; EoE-EREFS, Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score; EoE-HSH, eosinophilic esophagitis histology scoring system; EEsAI, symptom-based Eosinophilic Esophagitis Activity Index; EoE-QOL-A, Adult Eosinophilic Esophagitis Quality of Life; s., semana; mm, milímetros; PT, puntuación total.</p> <p>SDI PRO es la suma de las puntuaciones de la frecuencia de disfagia y la intensidad de la disfagia; rango de puntuación total 0-9 (las puntuaciones más altas indican peores síntomas)</p> <p>Eos/HPF es el recuento máximo de eosinófilos intraepiteliales esofágicos.</p> <p>EoE-EREFS mide las características inflamatorias y remodeladoras de la mucosa esofágica en EEO identificadas endoscópicamente; puntuaciones totales para edema, anillos, surcos, exudado, rango de estenosis 0-8 (puntuaciones más altas indican mayor deterioro).</p> <p>EoE-HSH mide la densidad de eosinófilos, hiperplasia de la zona basal, abscesos de eosinófilos, estratificación superficial de eosinófilos, alteración del epitelio superficial, células epiteliales disqueratóticas y espacios intercelulares dilatados; escala 0-63 (las puntuaciones más altas indican hallazgos histológicos más graves).</p> <p>EEsAI PRO es una medida de 5 componentes (10 ítems) de disfagia, dolor asociado a la deglución y estrategias destinadas a evitar episodios de disfagia; rango de puntuación total 0-100 (puntuaciones más altas indican peores síntomas).</p> <p>EoE-QOL-A mide la calidad de vida de un adulto con EEO. El cuestionario incluye 30 ítems relacionados con 5 dominios establecidos de las experiencias de la vida diaria utilizando una escala Likert de 5 puntos. Puntuaciones totales van de 1-5 (4= paciente sin enfermedad) pon adaptado de (cita)</p>		

Con respecto al tratamiento de la alergia alimentaria con dupilumab, se encontró el reporte de un caso por Rial et al (29). En esta publicación se estudió el caso de una mujer de 30 años diagnosticada de DA grave y alergia al maíz enlatado y a los pistachos. La paciente, tras iniciar el tratamiento con dupilumab para DA, toleró dos alimentos que indujeron reacciones alérgicas previas, confirmando esta tolerancia por pruebas de provocación oral. Hasta la fecha, no se han realizado ensayos clínicos para estudiar el uso de dupilumab como tratamiento para la alergia alimentaria, una enfermedad con muy pocas opciones terapéuticas.

DERMATOLOGÍA

PRURIGO NODULARIS

El prurigo nodularis (PN) es una afección cutánea pruriginosa que cursa con múltiples lesiones cutáneas nodulares que pueden estar localizadas o generalizadas, donde los tratamientos aprobados y fuera de indicación no satisfacen la necesidad terapéutica (30). En la revisión encontramos un total de 39 pacientes incluidos en 9 artículos diferentes, de los cuales, 16 pertenecen a un estudio de cohortes realizado por Calugareanu et al (31) (Tabla 4), mientras que los otros 23 se incluyen como casos clínicos o series de casos (32-39) (Tablas 5 y 6)

En la mayoría de los pacientes, encontramos que el dupilumab ha mejorado sobre todo el picor y las lesiones cutáneas, reduciéndolas tanto en número como en tamaño e incluso llegando a la completa remisión de las lesiones y el picor. Algunos estudios, como los de Tilotta et al (33), Romano (36) y Giura et al (37) también recogen una mejora en calidad de vida. Además, Fachler et al (38) comenta que, con los datos obtenidos en su paciente de 9 años, el tratamiento también puede ser efectivo para la población pediátrica.

Por otro lado, encontramos un paciente que después de seis meses no obtuvo respuesta al tratamiento, lo que condujo a la suspensión del tratamiento (34)

El caso reportado por Romano (36) subraya seguridad del dupilumab en pacientes con insuficiencia cardíaca exponiendo el caso de una paciente diagnosticada de insuficiencia cardíaca crónica con un implante desfibrilador automático, donde no ha observado algún indicio de empeoramiento de su cardiopatía tras diez meses del inicio del tratamiento.

Tabla 4. Resumen de los resultados del estudio de Cohortes (31)						
	Prurito			Lesiones		
	Pacientes RC	Pacientes RP	Pacientes RN	Pacientes RC	Pacientes RP	Pacientes RN
3 meses (16 pacientes)	5	9	2	3	12	1
6 meses (12 pacientes)	6	5	1	6	5	1
12 meses (6 pacientes)	4	2	-	4	2	-
RC: Respuesta completa; RP: Respuesta parcial; RN: Respuesta nula.						

Tabla 5. Resultados de la serie de casos presentado por Tilotta G et al (33)				
Pc	DLQI 0	DLQI 4s	NRSi 0	NRSi 4s
1	30	6	10	3
2	30	4	10	3
3	30	3	10	2
4	30	5	10	3
5	26	3	10	3
6	28	4	10	4
7	25	7	10	2
8	19	3	10	3
9	22	4	10	4
10	27	5	10	3
11	29	6	10	4
Pc: Paciente; DLQI 0: DLQI al inicio; DLQI 4s: DLQI a las 4 semanas; NRSi 0: NRSi al inicio; NRSi 4s: NRSi a las 4 semanas NRSi: Numeric Rating Scale itch intensity (escala de valoración numérica de la intensidad del picor), de 0 a 10. A menor puntuación menor picor. DQLI: Dermatology Life Quality Index (Índice de calidad de vida en dermatología), de 0 a 30. A menor puntuación, mejor calidad de vida.				

Tabla 6. Resumen de resultados de reportes y series de casos.

Años	Género	Respuesta Clínica	E.A	Ref
30	M	NSRi de 9 a 0.5 en 8 meses. Las lesiones se aplanaron y disminuyeron en tamaño y número constantemente resultando en hiperpigmentación residual a los 8 meses.	NR	(32)
80	M	NRSi de 10 a 5. Mejora mantenida de las lesiones cutáneas.	Herpes (tronco)	(34)
70s	H	NRSi de 7 a 0 en 3 meses. Los nódulos se aplanaron y disminuyeron en tamaño y número hasta la semana 12 resultando en hiperpigmentación posinflamatoria.	No	(35)
50s	M	NRSi de 8 a 1 en 3 meses. Las lesiones se aplanaron constantemente resultando en unas pápulas hiperpigmentadas en la semana 12.	No	
50s	H	NRSi de 10 a 2 en 3 meses. Disminución en número de las lesiones resultando en hiperpigmentación a la semana 12.	Herpes (labial)	
61	M	DQLI de 18 a 2 en 3 meses. NSR de 10 a 0 en 3 meses. Resolución completa de las lesiones cutáneas a los 3 meses.	No	(36)
85	M	NRSi de 10 a 3 en 14 semanas. Solamente se aprecian lesiones posinflamatorias a los 6 meses.	No	(37)
9	M	NRSi DE 9 a 2 en 3 meses. Regresión casi completa de las lesiones cutáneas a los 3 meses.	No	(38)
50s	M	NRSi de 10 a 0 en 3 meses	No	(39)
40s	M	NRSi de 10 a 0 en 1 mes	No	
30s	M	NRSi de 6 a 0 en 1 mes	No	
40s	H	NRSi de 9 a 0 en 2 semanas	No	

Todos los pacientes han recibido una dosis de carga de 600mg y 300mg cada 2 semanas de dupilumab excepto el paciente pediátrico, de 9 años, que ha recibido una dosis de carga de 200mg y 100mg cada 2 semanas.

E.A: Eventos adversos; Ref: Referencia; H: Hombre; M: Mujer; NR: No referido.

NRSi: Numeric Rating Scale itch intensity (escala de valoración numérica de la intensidad del picor), de 0 a 10. A menor puntuación menor picor.

DQLI: Dermatology Life Quality Index (Índice de calidad de vida en dermatología), de 0 a 30. A menor puntuación, mejor calidad de vida.

PRURITO

El prurito a menudo se presenta como síntoma de una patología de base, ya sea por causas sistémicas, dermatológicas, neuropáticas o psicogénicas, pero también puede aparecer de manera independiente. Abel et al (40) trataron el prurito braquiorradial (PBR) con dupilumab, Yang et al (41) para el prurito anogenital (PAG), Stanger et al (42) para el prurito idiopático generalizado (PIG), Alipour Tehrany et al (43) para el prurito en un paciente con atresia intestinal múltiple (PAIM) y Jeon et al (44) realizaron un estudio retrospectivo de 15 pacientes con prurito crónico de origen desconocido (PCOD). Todos los autores mencionados observaron una reducción notable del prurito (Tabla 7), así como un aumento en la calidad de vida, incluso la resolución de las diferentes lesiones cutáneas en los pacientes que las presentaban.

Tabla 7. Resumen de los casos					
#	Edad/Sexo	Tipo	Respuesta Clínica	E.A	Rf
1	53/M	PBR	Mejora en 95% del prurito en 3 meses. Mejora en área liquenificada.	NR	(40)
2	62/H	PAG	Mejora en 95% del prurito en 1 mes. Resolución completa de la dermatitis perianal	No	(41)
3	68/M	PIG	Mejora del WINRS de 10 a 0 en 5 meses	No	(42)
4	86/M	PIG	Mejora del WINRS de 10 a 3 en 4 meses	No	
5	5/M	PAIM	Mejoría del prurito y calidad de vida. No recidiva ni del prurito ni de las lesiones eccematosas.	NR	(43)
6-21	42-88/ 67%M	PCOD	La reducción media en la puntuación de prurito NRS fue de 7 puntos	Sí*	(44)
<p>Todos los pacientes recibieron una dosis de carga de 600 mg de dupilumab seguido de 300 mg cada 2 semanas excepto el paciente pediátrico, de 5 años, que refieren dosis de 100 mg de dupilumab.</p> <p>E.A: Evento adverso; Rf: Referencia; NR: No referido; PBR: Prurito braquiorradial; PAG: Prurito anogenital; PIG: Prurito idiopático generalizado; PAIM: Prurito en atresia intestinal múltiple; PCOD: Prurito crónico de origen desconocido.</p> <p>WINRS: Worst Itch Numerical Rating Scale (Escala de calificación numérica del peor picor), de 0 a 10. A menor puntuación, menor picor.</p> <p>* Un informe de reacción leve en el lugar de la inyección que se resolvió por sí sola.</p>					

DERMATITIS NO ATÓPICA

Aunque la DA no sea objeto de estudio de este trabajo, el dupilumab ha sido utilizado como tratamiento para otros tipos de dermatitis. Es el caso de la dermatitis alérgica de contacto (DAC), que implica una respuesta cutánea eritematosa y pruriginosa, y de la dermatitis actínica crónica (DAcC), caracterizada por placas crónicas, pruriginosas, eccematosas y liquenificadas, distribuidas principalmente sobre la piel expuesta al sol.

En cuanto a la DAC, encontramos dos pacientes reportados por Ruge et al (45), donde se estudia el tratamiento, interrumpiéndolo en invierno y retomándolo en primavera, con dupilumab para un alérgeno específico, las lactonas sesquipterénicas. En este caso, los pacientes responden de manera positiva mejorando el eczema y reduciendo el picor.

Chipalkatti et al (46) exponen otros dos pacientes diagnosticados de DAC a múltiples alérgenos, en el cual, exceptuando una conjuntivitis leve inicial que se resolvió por sí sola, los pacientes toleraron bien el medicamento y obtuvieron una mejora tanto en las erupciones como en el picor.

Por otro lado, en la revisión sistemática llevada a cabo por Jo et al (47) revisaron 72 pacientes de 19 estudios. De esos 72, 47 pacientes tuvieron respuestas clínicas, de los cuales, el tratamiento resultó en: la eliminación de la DAC en 9 pacientes, mejoría parcial en 31, sin mejoría en 4 y empeoramiento en 3. En este estudio, se demostró el potencial uso del dupilumab en la DAC recalcitrante, aunque la respuesta al tratamiento puede variar dependiendo del alérgeno.

En cuanto a la DAcC, Patel et al (48) describen a 5 pacientes que experimentaron una reducción en el eritema, descamación, induración y prurito al mes de comenzar con dupilumab. Cabe destacar que un paciente tuvo que interrumpir la terapia debido al desarrollo de eritema facial y prurito leve.

AMILOIDOSIS LIQUENOIDE

La amiloidosis liquenoide (AL) se presenta clínicamente como múltiples pápulas hiperqueratósicas, hiperpigmentadas y pruriginosas, que puede presentarse de manera localizada o generalizada. Humeda et al (49) iniciaron tratamiento con dupilumab en un varón de 76 años diagnosticado de AL. En dos semanas, el paciente tuvo una resolución

completa de su prurito, y a los tres meses, una mejoría clínica de sus lesiones cutáneas y discromía.

GRANULOMA

También se ha encontrado un caso donde el dupilumab se ha usado como tratamiento para el granuloma anular (GA), una enfermedad granulomatosa inflamatoria crónica de etiología desconocida. Tras el fracaso de tratamientos convencionales, incluso otros biológicos, Song et al (50) comenzaron a tratar a la paciente con dupilumab. A las 4 semanas observaron una eliminación completa de las placas, a excepción de algunas placas residuales en brazos y muslos.

ERITEMA ANULAR EOSINOFÍLICO

El eritema anular eosinofílico (EAE) es una entidad rara de etiología desconocida, caracterizada por placas eritematosas anulares y eosinofilia tisular. Gordon (51) et al y Maione et al (52) presentan los casos de dos pacientes con EAE tratado con dupilumab fuera de indicación que resultaron en una resolución completa y sostenida tanto de todas las lesiones cutáneas, como del prurito asociado. Ningún autor reporta efectos secundarios al tratamiento.

NETHERTON

EL síndrome de Netherton (SN) es una enfermedad que cursa con eritema, descamación, prurito severo y manifestaciones atópicas. Varios autores recogen una mejora significativa en todas ellas asociada al tratamiento con dupilumab (53–55) (Tabla 8), exceptuando Aktas et al (56) quienes presentan el caso de una mujer de 40 años cuya respuesta fue temporal, ya que a la octava semana comenzó un deterioro gradual de la enfermedad hasta agravarse más que la situación previa al inicio de la terapia.

Tabla 8. Resumen de resultados de casos de síndrome de Netherton.

#	Edad/sexo	Tipo	Respuesta Clínica	E.A	Ref
1	12/M	SN	Disminución de NASA de 33 a 11.7 en 4 meses Reducción de NRSi de 8 a 2 en 4 meses	Sinfbact	(53)
2	8/H	SN	Disminución de NASA de 50.5 a 18 en 4 meses Reducción de NRSi de 8 a 3 en 4 meses	No	
3	32/M	SN	Disminución de NRS de 9 a 2 en 2 meses Reducción de BSA en un 50%	No	(54)
4	43/H	SN	Disminución de DLQI de 19 a 2 en 4 semanas Reducción de EASI de 22.6 a 5.3 en 4 semanas	NR	(55)
5	40/M	SN	Respuesta temporal	Conjunt	(56)

Todos los adultos recibieron una dosis de carga de 600mg de dupilumab seguido de 300mg cada 2 semanas. El paciente de 8 años, dosis de 300mg de dupilumab cada 4 semanas; y el de 12 años, una carga de 600mg de dupilumab seguido de 300mg cada 4 semanas y aumentando la dosis a los 4 meses administrando 200mg cada 2 semanas.

E.A: Efectos adversos; Ref: Referencia; M: Mujer; H: Hombre; SN: Síndrome de Netherton; NR: No referido; Sinfbact: Superinfección bacteriana; Conjunt: Conjuntivitis.

NASA: Netherton Area Severity Assessment (Evaluación de gravedad del área de Netherton), de 0 a 72. A menor puntuación, menor gravedad de la enfermedad.

EASI: Eczema Area and Severity Index (Índice de gravedad y área del eccema), de 0 a 72. A menor puntuación, menor gravedad de la enfermedad.

NRSi: Numeric Rating Scale itch intensity (escala de valoración numérica de la intensidad del picor), de 0 a 10. A menor puntuación menor picor.

DLQI: Dermatology Life Quality Index (Índice de calidad de vida en dermatología), de 0 a 30. A menor puntuación, mejor calidad de vida.

ALOPECIA

La alopecia areata (AA) es una afección que causa la pérdida de pelo en parches, que puede afectar a todo el cuero cabelludo, alopecia total (AT), o provocar la pérdida que todo el vello corporal, alopecia universal (AU).

En pacientes tratados con dupilumab, se demostrado tanto el recrecimiento como la pérdida del cabello (57). El objetivo de este trabajo es revisar los informes los resultados del dupilumab como tratamiento, no sus efectos secundarios. En este contexto, casi todos los estudios revisados la alopecia está asociada a DA (Tabla 9), sin embargo, Babino (58) comunicó el caso de una mujer de 28 años en monoterapia con dupilumab y diagnosticada AA con progresión a AT sin antecedentes de DA. Esta paciente experimentó una respuesta mantenida con un 100% de recrecimiento del cabello y las cejas.

Tabla 9. Resumen resultados de casos de Alopecia.

#	Edad/sexo	Tipo	DA	Respuesta clínica	E.A	Ref
1	61/M	AT	No	100% de recrecimiento de cabello y cejas a los 3 meses	No	58
2	13/M	AT	Sí	Desarrollo de pelos terminales a los 9 meses. Crecimiento considerable a los 11 meses	OS	59
3	49/M	AU	Sí	Recrecimiento completo del cuero cabelludo a los 8 meses. Recrecimiento de cejas, aunque no de pestañas ni resto de vello corporal	No	60
4	35/M	AU	Sí	Recrecimiento completo del cuero cabelludo a los 6 meses incluido cejas, vello axilar y púbico.	No	61
5	28/H	AA	Sí	Recrecimiento casi completo del cuero cabelludo a los 6 meses incluido cejas, pestañas y vellos facial.	CL	62
<p>Todos los adultos recibieron una dosis de carga de 600mg de dupilumab seguido de 300mg cada 2 semanas, excepto las pacientes de 13 y 35 años que refieren dosis de 300 mg cada 2 semanas sin la dosis de carga. DA; Dermatitis atópica; E.A: Efectos adversos; Ref: Referencia; M: Mujer; H: Hombre; AT: Alopecia Total; AU: Alopecia universal; AA: Alopecia areata; OS: Ojo seco; CL: Conjuntivitis leve.</p>						

PENFIGOIDE

El término penfigoides describe a un conjunto de enfermedades inflamatorias crónicas autoinmunes que pueden afectar a la piel o a las mucosas. Cuando se producen lesiones cutáneas se denomina penfigoide ampollar (PA), mientras que si se localiza en las mucosas se denomina penfigoide de las membranas mucosas (PMM) (63).

El dupilumab se ha usado para el PA y para un subtipo de penfigoide cicatricial, el penfigoide Brunsting-Perry (PBP). Blum y Sigmon (64) reportan el caso de un varón de 71 años diagnosticado de PBP que presentaba placas eritematosas con ampollas, erosiones y cicatrices en la cara lateral del lado izquierdo del cuello. Este paciente logró una remisión significativa de su PBP después del inicio de dupilumab, y su calidad de vida también había mejorado.

Abdat et al (65) estudiaron a 13 pacientes que fueron tratados con dupilumab para el PA donde solamente un paciente no respondió al tratamiento, mientras que en los 12 pacientes restantes se logró la eliminación de la enfermedad o una respuesta satisfactoria. Kaye et al (66) analizaron el caso de un hombre octogenario con PA recalcitrante que notó una mejoría en el prurito después de su primera inyección, pero continuó desarrollando ampollas durante el primer mes, que desaparecieron tras tres meses de terapia con dupilumab (Tabla 10).

Tabla 10. Resumen penfigoides.					
#	Edad/sexo	Tipo	Respuesta clínica	E.A	Ref
1	71/H	PBP	Rápida mejoría a las 3 inyecciones. Alguna ampolla ocasional y prurito leve a los 6 meses.	No	(64)
2	83/H	PA	Eliminación de la enfermedad.	No	(65)
3	78/M	PA	Eliminación de la enfermedad.	No	
4	70/M	PA	Eliminación de la enfermedad.	No	
5	77/M	PA	Eliminación de la enfermedad.	No	
6	81/H	PA	Mejora del prurito sin eliminación de las ampollas.	No	
7	86/H	PA	Mejora del prurito y eliminación de las ampollas después de 1 mes de tratamiento.	No	
8	83/M	PA	Eliminación de la enfermedad.	No	
9	71/M	PA	Eliminación de la enfermedad.	No	
10	53/M	PA	Mejora del prurito ni de las ampollas. Tratamiento suspendido a las 8 semanas.	No	
11	86/H	PA	Mejora del prurito y eliminación de las ampollas después de 3 meses de tratamiento.	No	
12	91/H	PA	No mejora del prurito, pero sí eliminación de las ampollas después de 4 mes de tratamiento.	No	
13	76/H	PA	Eliminación de la enfermedad. Exacerbación de la enfermedad después de suspender el tratamiento.	No	
14	64/H	PA	Mejora del prurito y de las ampollas.	No	
15	80s/H	PA	Mejora del prurito y resolución de las ampollas	NR	(66)
E.A: Efectos adversos; Ref: Referencia; NR: No referido; PBP: Penfigoide Brunsting-Perry; PA: Penfigoide ampoloso.					

QUELOIDES

Los queloides son crecimientos benignos del tejido cicatricial que ocurren en el proceso de curación de una herida. Díaz et al (67) presentan el primer caso de mejora de lesiones queloides con dupilumab en un varón de 53 años y DA concomitante. El paciente tenía dos nódulos en la fosa poplíteica derecha: un nódulo exofítico grande con bordes elevados, que sufrió un encogimiento y aplanamiento de los bordes, y un nódulo adyacente más pequeño que desapareció completamente.

URTICARIA

La urticaria espontánea crónica (UEC) se caracteriza por episodios de ronchas rojas, pruriginosas y elevadas que persisten durante más de 6 semanas sin una causa específica conocida (68).

Entre Lee y Simpson (68), y Errichetti y Stinco (69) presentan un total de 8 pacientes donde todos responden favorablemente al tratamiento con dupilumab (Tabla 11).

Solamente en 1 de los 8 pacientes se utilizó el dupilumab fuera de indicación ya que los demás presentaban DA concomitante.

Tabla 11. Resumen urticaria				
#	Edad/sexo	DA	Respuesta clínica	Ref
1	18/H	Sí	UAS 31 predupilumab. No consta UAS después de 3 meses de tratamiento con dupilumab.	(67)
2	40/M	Sí	UAS 36-42 predupilumab. No consta UAS, pero el paciente reporta no urticaria después de 3 meses de tratamiento con dupilumab.	
3	50/M	Sí	UAS de 37 a 0 después de 3 meses de tratamiento con dupilumab.	
4	28/H	Sí	UAS de 42 a 2 después de 3 meses de tratamiento con dupilumab.	
5	31/M	Sí	No consta UAS predupilumab. El paciente refiere no urticaria después de 3 meses de tratamiento con dupilumab.	
6	50/H	Sí	UAS de 38 a 3 después de 3 meses de tratamiento con dupilumab.	
7	52/M	Sí	Remisión completa después de 8 semanas de tratamiento con dupilumab.	(68)
8	63/M	No	Remisión completa después de 8 semanas de tratamiento con dupilumab.	
DA: Dermatitis atópica; Ref: referencia; H:Hombre; M: Mujer. UAS: Urticaria Activity Score (puntuación de la actividad de la urticaria), de 0 a 42. A menor puntuación, menor actividad de la urticaria.				

PAPULOERITRODERMIA DE OFUJI

La papuloeritrodermia de Ofuji (PEO) se caracteriza por pápulas eritematosas sólidas que a menudo cubren toda la piel sin afectar los pliegues cutáneos. Teraki et al (70) estudiaron el tratamiento con dupilumab en dos pacientes varones, un octogenario (paciente 1) y otro nonagenario (paciente 2), diagnosticados de PEO (Tabla 12). En el caso de Komatsu-Fujii et al (71) observaron la remisión completa de la enfermedad en un paciente tras 14 semanas de tratamiento con dupilumab y mantenida 4 semanas en el seguimiento sin tratamiento.

Tabla 12. Resumen de PEO

#	Edad/sexo	Respuesta clínica	Ref
1	80s/H	Disminución de EVA de 10 a 0 en 6 meses. Mejora sustancial de las lesiones cutáneas en 4 meses Reducción sustancial de los biomarcadores asociados*.	(69)
2	90s/H	Disminución de EVA de 10 a 0 en 6 meses. Mejora sustancial de las lesiones cutáneas en 2 meses Reducción sustancial de los biomarcadores asociados.	
3	65/H	Disminución de EVA de 10 a 0 en 14 semanas. Reducción sustancial de los biomarcadores asociados.	(70)
H: Hombre; M: Mujer; Ref: Referencia EVA: La escala visual analógica (EVA) indica la gravedad general del prurito durante las 2 semanas anteriores, con una puntuación de 0 (sin prurito) a 10 (peor prurito). *Los biomarcadores biológicos están formados por el recuento de eosinófilos en sangre y los niveles de TARC (quimiocina regulada y activada del timo) en suero			

HEMATOLOGÍA

Los dos subtipos más comunes de linfoma cutáneo de células T (LCCT) son la micosis fungoide (MF) y el síndrome de Sézary (SS) (72). IL-13 está sobreexpresado en LCCT, lo que conduce a la hipótesis de que su bloqueo podría beneficiar a los pacientes (73).

Espinosa et al (72) analizaron una serie de 7 casos donde el dupilumab fue usado como tratamiento fuera de indicación en tres pacientes con MF (estadios Ib-IIIb) y prurito grave. Dos de esos tres pacientes experimentaron mejoría, pero solo temporalmente. Hubo una progresión de la enfermedad en los tres pacientes siendo diagnosticados de SS. Dos de ellos murieron por la progresión de la enfermedad.

Además, otros autores han comunicado una progresión a LCCT inesperada durante el tratamiento con dupilumab (74-76).

Por otro lado, Steck et al (77) presentaron un caso de una mujer de 74 años diagnosticada de SS (estadio IVa) con prurito intratable que recibió tratamiento de apoyo con dupilumab durante 44 semanas junto con fotoféresis extracorpórea. A diferencia de los casos reportados anteriormente, donde administró dupilumab sin terapia antitumoral complementaria. La paciente mostró una mejora sostenida del prurito, la calidad de vida, la afectación de la piel y la enfermedad ganglionar con una notable reducción en el tamaño de los nódulos linfáticos. Al mismo tiempo, observaron un aumento transitorio en los recuentos de células de Sézary periféricas.

Los autores sugieren que dupilumab reduce la retención de células T malignas en los tejidos periféricos con el consecuente aumento en la sangre periférica. Si así fuese, la FEC se adecuaría perfectamente ya que se dirige predominantemente a las células T malignas circulantes.

NEUMOLOGÍA

NEUMONÍA

La neumonía crónica eosinofílica (NCE) presenta una tríada de síntomas pulmonares (generalmente durante más de 2 semanas): hallazgos radiográficos de tórax anormales y eosinofilia en sangre y/o tejido pulmonar en ausencia de una etiología alternativa (78). Fowler y Hoover (78) presentan el primer caso de una paciente pediátrica diagnosticada de NCE que experimentó mejoras clínicas y radiográficas en 2 semanas tras la adición de dupilumab sin aparecer efectos adversos.

ASPERGILOSIS

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una reacción de hipersensibilidad Th2 a *Aspergillus fumigatus*. El sello distintivo es la impactación mucoide bronquial secundaria a la infiltración eosinofílica (79). Ramonell et al (79) presentan una serie de 3 casos que obtuvieron una resolución completa de los síntomas con el dupilumab. Sin embargo, 2 pacientes desarrollaron un empeoramiento de la hipereosinofilia, donde uno de ellos tuvo que ser hospitalizado 1 semana después del inicio del tratamiento por una exacerbación del asma probablemente relacionada con hipereosinofilia inducida por dupilumab.

COCCIDIOIDOMICOSIS

La infección por hongos coccidioides es endémica en el suroeste de los Estados Unidos. La mayoría de las infecciones son asintomáticas o causan una enfermedad respiratoria menor. Sin embargo, aproximadamente el 1% progresan a coccidioidomicosis diseminada (CMD), afectando más allá de los pulmones: huesos, sistema nervioso central y piel (80). Tsai et al (80) mostraron el caso de una paciente de 4 años donde el tratamiento con dupilumab (que suprime la inmunidad de tipo 2) en combinación con interferón- γ (que aumenta la inmunidad de tipo 1) resultó en la resolución completa de la enfermedad en un paciente con CMD potencialmente mortal.

MISCELANEA

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por fibrosis de la piel y órganos internos. Gasparini et al (81) proponen al dupilumab como posible tratamiento para la esclerosis sistémica (ES), ya que, en su estudio, descubrieron que los pacientes con ES tenían niveles elevados de IL-4, IL-13 comparados con controles sanos. Asimismo, demostraron que IL-4 e IL-13 participan en la fase inflamatoria de la enfermedad, contribuyendo a la transición de la fase inflamatoria a la fibrótica.

Por último, cabe destacar, que varios investigadores han recalcado la seguridad del dupilumab, en el contexto pandémico por COVID-19, concluyendo que: no hay evidencia que aumente el riesgo de infección por SARS-CoV-2 (82,83) y que el tratamiento no debe ser interrumpido (84).



CONCLUSIONES

1. La prescripción de dupilumab se inicia cuando los tratamientos convencionales han fracasado o no se han obtenido los resultados esperados.
2. El tratamiento con dupilumab en monoterapia no se ha estudiado de la manera adecuada, la mayoría de los pacientes reportados presentaban medicación concomitante.
3. Debido al alto coste del tratamiento es necesario realizar estudios coste-beneficio para identificar mejor a los pacientes que más beneficio puedan obtener.
4. En muchas publicaciones revisadas, los resultados son prometedores y sugieren que el tratamiento con dupilumab podría ser beneficioso para las siguientes patologías: EEO, alergia alimentaria, PN, prurito, DAC, DAcC, AL, GA, EAE, AA, PA, PBP, urticaria y PEO.
5. El anterior punto resalta la necesidad de realizar estudios más amplios, duraderos y estandarizados para comprobar los beneficios potenciales del dupilumab.
6. Ha supuesto la formulación de nuevas hipótesis sobre la fisiopatología de algunas enfermedades, hasta entonces desconocidas, debido a los buenos resultados del tratamiento.
7. Se ha usado en enfermedades con fisiopatología similar a otras ya aprobadas.



BIBLIOGRAFIA

1. Terapias biológicas inmunológicas: innovación y cambios. 2016 (octubre, 2016); Disponible en: www.msdsalud.es.
2. Harb H, Chatila T. Mechanisms of Dupilumab. *Clinical & Experimental Allergy*. 2020;50(1).
3. Sastre J, Dávila I. Dupilumab: A new paradigm for the treatment of allergic diseases. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2018;28(3):139-150.
4. Dupixent®. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información de Medicamentos Autorizados (CIMA) de la AEMPS. Dupixent®. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html
5. Safa G, Paumier V. Psoriasis induced by dupilumab therapy. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2019;44(3).
6. Gori N, Caldarola G, Pirro F et al. A case of guttate psoriasis during treatment with dupilumab. *Dermatologic Therapy*. 2019;32(5).
7. Tracey E, Elston C, Feasel P et al. Erythrodermic presentation of psoriasis in a patient treated with dupilumab. *JAAD Case Reports*. 2018;4(7):708-710.
8. Menzella F, Montanari G, Patricelli G et al. A case of chronic eosinophilic pneumonia in a patient treated with dupilumab. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2019;15:869-875.
9. Yazdanyar S, Jemec GBE. Alopecia Areata After Treatment with Dupilumab. *Dermatitis*. 2019;30(2):175-176.
10. Flanagan K, Sperling L, Lin J. Drug-induced alopecia after dupilumab therapy. *JAAD Case Rep*. 2019;5(1):54-56.
11. Aschenbrenner D. Dupilumab approved to treat chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Drug watch*. 2019;119(10):21-21
12. Fokkens W, Van Der Lans R, Reitsma S. Dupilumab for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2021
13. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(5):469-479.

14. Boyle J, Lam K, Han J. Dupilumab in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Immunotherapy*. 2020;12(2).
15. Bachert C, Hellings P, Mullol J et al. Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy*. 2020;75(1).
16. Bachert C, Zinreich S, Hellings P et al. Dupilumab reduces opacification across all sinuses and related symptoms in patients with CRSwNP. *Rhinology*. 2020;58(1):10-17
17. Bachert C, Han JK, Desroisiers M et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group Phase III trials. *The Lancet*. 2019;394(10209)
18. Fujieda S, Matsune S, Takeno S et al. The Effect of Dupilumab on Intractable Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Japan. *Laryngoscope*. 2020.
19. Trimarchi M, Indelicato P, Vinciguerra A et al. Clinical efficacy of dupilumab in the treatment of severe chronic rhinosinusitis: The first case outside of a clinical trial. *Clinical Case Reports*. 2021;9(3).
20. Desrosiers M, Mannent L, Amin N et al. Dupilumab reduces systemic corticosteroid use and sinonasal surgery rate in CRSwNP. *Rhinology journal*. 2021.
21. Hopkins C, Wagenmann M, Bachert C et al. Efficacy of dupilumab in patients with a history of prior sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2021.
22. Kim J, Naclerio R. Therapeutic Potential of Dupilumab in the Treatment of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Evidence to Date. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2020;16
23. Kariyawasam H. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps: mechanistic insights from targeting IL-4 and IL-13 via IL-4R α inhibition with dupilumab. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2020;16(12):1115-1125.
24. Förster-Ruhrmann U, Szczeppek A, Bachert C et al. COVID-19 in a patient with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps during therapy with dupilumab. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):218-220.

25. Furuta G, Katzka D. Eosinophilic Esophagitis. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(17):1640-1648.
26. Pesek R y Gupta S. Emerging drugs for eosinophilic esophagitis. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2018;23(2):173-183.
27. Lucendo A. Pharmacological treatments for eosinophilic esophagitis: current options and emerging therapies. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2020;16(1):63-77.
28. Hirano I, Dellon E, Hamilton J et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;158(1)
29. Rial M, Barroso B, Sastre J. Dupilumab for treatment of food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(2):673-674.
30. Husein-ElAhmed H, Steinhoff M. Dupilumab in prurigo nodularis: a systematic review of current evidence and analysis of predictive factors to response. *Journal of Dermatological Treatment*. 2020.
31. Calugareanu A, Jachiet M, Tauber M et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of prurigo nodularis in a French multicenter adult cohort of 16 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34(2):e74-e76.
32. Calugareanu A, Jachiet M, Lepelletier C et al. Dramatic improvement of generalized prurigo nodularis with dupilumab. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019;33(8):e303-e304.
33. Tilotta G, Pistone G, Caruso P et al. Our experience with prurigo nodularis treated with dupilumab. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021;35(4):e285-e287.
34. Kovács B, Rose E, Kuznik N et al. Dupilumab for treatment-refractory prurigo nodularis. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2020;18(6):618-624.
35. Morris C, Adotama P, Li J et al. Dupilumab Treatment for Generalized Prurigo Nodularis. *JAMA Dermatology*. 2019;155(1):116-118.
36. Romano C. Safety and Effectiveness of Dupilumab in Prurigo Nodularis. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2020;31(2).
37. Giura M, Viola R, Fierro M et al. Efficacy of dupilumab in prurigo nodularis in elderly patient. *Dermatologic Therapy*. 2020;33(1).

38. Fachler T, Maria Faitataziadou S, Molho-Pessach V. Dupilumab for pediatric prurigo nodularis: A case report. *Pediatric Dermatology*. 2021;38(1):334-335.
39. Mollanazar N, Elgash M, Weaver L et al. Reduced Itch Associated with Dupilumab Treatment in 4 Patients with Prurigo Nodularis. *JAMA Dermatology*. 2019;155(1):121-122.
40. Abel M, Ashbaugh A, Stone H et al. The use of dupilumab for the treatment of recalcitrant brachioradial pruritus. *JAAD Case Reports*. 2021;10:69-71.
41. Yang E, Murase J. Recalcitrant anal and genital pruritus treated with dupilumab. *International Journal of Women's Dermatology*. 2018;4(4):223-226.
42. Stanger R, Rivera-Oyola R, Lebwohl M. Dupilumab as a treatment for generalized idiopathic pruritus: a report of two cases. *British Journal of Dermatology*. 2020;182(6):1494-1495.
43. Alipour Tehrany Y, Marois L, Colmant C et al. Refractory pruritus responds to dupilumab in a patient with TTC7A mutation. *JAAD Case Reports*. 2021;8
44. Jeon J, Wang F, Badic A et al. Treatment of patients with chronic pruritus of unknown origin with dupilumab. *Journal of Dermatological Treatment*. 2021.
45. Ruge I, Skov L, Zachariae C et al. Dupilumab treatment in two patients with severe allergic contact dermatitis caused by sesquiterpene lactones. *Contact Dermatitis*. 2020;83(2):137-139.
46. Chipalkatti N, Lee N, Zancanaro P et al. Dupilumab as a Treatment for Allergic Contact Dermatitis. *Dermatitis*. 2018; 29(6):347-348.
47. Jo C, Mufti A, Sachdeva M et al. Effect of dupilumab on allergic contact dermatitis and patch testing. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021.
48. Patel N, Konda S, Lim H. Dupilumab for the treatment of chronic actinic dermatitis. *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine*. 2020;36(5):398-400.
49. Humeda Y, Beasley J, Calder K. Clinical resolution of generalized lichen amyloidosis with dupilumab: a new alternative therapy. *Dermatology Online Journal*. 2020;26(12).
50. Song E, Bezecny J, Farrer S. Recalcitrant generalized granuloma annulare treated successfully with dupilumab. *JAAD Case Reports*. 2021;7:1-2.
51. Gordon S, Robinson S, Abudu M et al. Eosinophilic annular erythema treated with dupilumab. *Pediatric Dermatology*. 2018; 35(4):e255-e256.

52. Maione V, Caravello S, Cozzi C et al. Refractory eosinophilic annular erythema treated successfully with dupilumab. *Journal of the German Society of Dermatology*. 2020;18(9):1031-1032.
53. Hovnanian A. Response to dupilumab in two children with Netherton syndrome: Improvement of pruritus and scaling. *Cell and Tissue Research*. 2013;351(2):289-300.
54. Steuer A, Cohen D. Treatment of Netherton Syndrome with Dupilumab. *JAMA Dermatology*. 2020;156(3):350-351.
55. Andreassen T, Karstensen H, Duno M et al. Successful treatment with dupilumab of an adult with Netherton syndrome. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2020;45(7):915-917.
56. Aktas M, Salman A, Apti Sengun O et al. Netherton syndrome: Temporary response to dupilumab. *Pediatric Dermatology*. 2020;37(6):1210-1211.
57. Marks D, Mesinkovska N, Senna M. Cause or Cure? Review of Dupilumab and Alopecia Areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019.
58. Babino G, Fulgione E, D'Ambra I et al. Rapid hair regrowth induced by dupilumab in a patient affected by alopecia totalis of 28 years' duration: Clinical and dermoscopic features. *Dermatologic Therapy*. 2020;33(4).
59. Penzi L, Yasuda M, Manatis-Lornell A et al. Hair regrowth in a patient with long-standing alopecia totalis and atopic dermatitis treated with dupilumab. *JAMA Dermatology*. 2018;154(11):1358-1360.
60. Alniemi D, McGevna L. Dupilumab treatment for atopic dermatitis leading to unexpected treatment for alopecia universalis. *JAAD Case Reports*. 2019;5(2):111-112.
61. Smogorzewski J, Sierro T, Compoginis G et al. Remission of alopecia universalis in a patient with atopic dermatitis treated with dupilumab. *JAAD Case Reports*. 2019;5(2):116-117.
62. Darrigade A, Legrand A, Andreu N et al. Dual efficacy of dupilumab in a patient with concomitant atopic dermatitis and alopecia areata. *British Journal of Dermatology*. 2018;179(2):534-536.
63. Milián-Masanet MA, Sanchis-Bielsa JM. Penfigoides: revisión y puerta al día. *RCOE*. 2004;9(3):429-434
64. Blum F, Sigmon J. Successful treatment of Brunsting-Perry pemphigoid with dupilumab. *JAAD Case Reports*. 2021;10:107-109.

65. Abdat R, Waldman R, de Bedout V et al. Dupilumab as a novel therapy for bullous pemphigoid: A multicenter case series. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;83(1):46-52.
66. Kaye A, Gordon S, Deverapalli S et al. Dupilumab for the Treatment of Recalcitrant Bullous Pemphigoid. *JAMA Dermatology*. 2018; 154(10):1225-1226.
67. Kaye A, Gordon S, Deverapalli S et al. Dupilumab for the Treatment of Recalcitrant Bullous Pemphigoid. *JAMA Dermatology*. 2018;154(10):1225-1226.
68. Lee J, Simpson R. Dupilumab as a novel therapy for difficult to treat chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(5):1659-1661.e1.
69. Errichetti E, Stinco G. Recalcitrant chronic urticaria treated with dupilumab: Report of two instances refractory to H1-antihistamines, omalizumab and cyclosporine and brief literature review. *Dermatologic Therapy*. 2021;34(2).
70. Teraki Y, Taguchi R, Takamura S et al. Use of Dupilumab in the Treatment of Papuloerythroderma of Ofuji. *JAMA Dermatology*. 2019;155(8):979-980.
71. Komatsu-Fujii T, Nonoyama S, Ogawa M et al. Rapid effects of dupilumab treatment on papuloerythroderma of Ofuji. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34(11):e739-e741.
72. Espinosa M, Nguyen M, Saenz Aguirre A et al. Progression of cutaneous T-cell lymphoma after dupilumab: Case review of 7 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;83:197-199.
73. Elston D. Dupilumab and cutaneous T-cell lymphoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;83(1):33-34.
74. Russomanno K, Carver DeKlotz C. Acceleration of cutaneous T-cell lymphoma following dupilumab administration. *JAAD Case Reports*. 2021;8.
75. Hollins L, Wirth P, Fulchiero Jr G et al. Long-standing Dermatitis Treated With Dupilumab With Subsequent Progression to Cutaneous T-cell Lymphoma. *Cutis*. 2020;106(2).
76. Lazaridou I, Ram-Wolff C, Bouaziz J et al. Dupilumab Treatment in Two Patients with Cutaneous T-cell Lymphomas. *Acta Dermato Venereologica*. 2020;100(16).

77. Steck O, Bertschi N, Luther F et al. Rapid and sustained control of itch and reduction in Th2 bias by dupilumab in a patient with Sézary syndrome. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020.
78. Fowler C, Hoover W. Dupilumab for chronic eosinophilic pneumonia. *Pediatric Pulmonology*. 2020;55(12):3229-3230.
79. Ramonell R, Lee F, Swenson C et al. Dupilumab treatment for allergic bronchopulmonary aspergillosis: A case series. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(2):742-743.
80. Tsai M, Thauland T, Huang A et al. Disseminated Coccidioidomycosis Treated with Interferon- γ and Dupilumab. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(24):2337-2343.
81. Gasparini G, Cozzani E, Parodi A. Interleukin-4 and interleukin-13 as possible therapeutic targets in systemic sclerosis. *Cytokine*. 2020;125.
82. Napolitano M, Patruno C, Ruggiero A et al. Safety of dupilumab in atopic patients during COVID-19 outbreak. *Journal of Dermatological Treatment*. 2020.
83. Carugno A, Raponi F, Locatelli A et al. No evidence of increased risk for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in patients treated with Dupilumab for atopic dermatitis in a high-epidemic area – Bergamo, Lombardy, Italy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34(9).
84. Patruno C, Stingeni L, Fabbrocini G et al. Dupilumab and COVID-19: What should we expect? *Dermatologic Therapy*. 2020;33(4).



ANEXO

Anexo 1. Ensayos completados de dupilumab.				
ESTUDIO	POBLACIÓN	DISEÑO	TRATAMIENTO	REF
NTC01929893	<ul style="list-style-type: none"> - Pólipos nasales bilaterales sintomáticos de 18 a 65 años - 2 meses de uso previo de esteroides intranasales fallido. - Sin recientes/ múltiples cirugías - Sin uso previo de anticuerpos monoclonales 	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase II	<ul style="list-style-type: none"> - Dupilumab 300 mg sc. semanal con ENFM - Placebo con ENFM 	(12)
SINUS 24 (NTC02912468)	<ul style="list-style-type: none"> - Pólipos nasales bilaterales sintomáticos > 18 años - Cirugía previa y / o uso de esteroides en 2 años. - Enfermedad grave medida por endoscopia y síntomas. 	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase III	<ul style="list-style-type: none"> - Dupilumab 300 mg sc. quincenal con ENFM. - Placebo con ENFM. 	(13)
SINUS 52 (NTC02898454)	<ul style="list-style-type: none"> - Pólipos nasales bilaterales sintomáticos > 18 años - Cirugía previa y / o uso de esteroides en 2 años. - Enfermedad grave medida por endoscopia y síntomas. 	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase III	<ul style="list-style-type: none"> - Dupilumab 300 mg sc. quincenal con ENFM. - Dupilumab 300 mg sc. quincenal durante 24 semanas, después cada 4 semanas durante 28 semanas con ENFM. - Placebo con ENFM. 	(13)
NCT02379052	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnosticados de EEO por endoscopia de 18 a 65 años. - Infiltración eosinofílica intraepitelial en 2 de las 3 regiones biopsiadas. 	Estudio aleatorizado doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo en fase II	<ul style="list-style-type: none"> - Dupilumab 600 mg sc como dosis de carga seguido de 300mg sc semanalmente durante 12 semanas. - Placebo 	(28)
Sc: subcutáneo; ENFM: Espray nasal de furoato de mometasona; EEO: Esofagitis eosinofílica;				



